

RECEIVED	
18 MAR 2004	
WIPO	PCT

PCT/JP/05/16724 77

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26. 2. 2004

24 JUN 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 2 年 1 2 月 2 7 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 2 - 3 7 9 0 0 3  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 2 - 3 7 9 0 0 3 ]

出      願      人            大塚製薬株式会社  
Applicant(s):

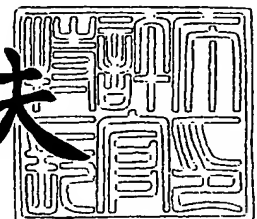
REST AVAILABLE COPY

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年    2 月 1 6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 89102JP  
【提出日】 平成14年12月27日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D215/00  
A61K 31/47

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町小松西 1 5 7 番地の 1 3

【氏名】 菊地 哲朗

## 【発明者】

【住所又は居所】 米国 2 0 8 7 8 メリーランド ゲイサースバーグ  
ウェランドコート 8

【氏名】 岩本 太郎

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市佐古一番町 8 番 9 - 5 0 2 号

【氏名】 廣瀬 毅

## 【特許出願人】

【識別番号】 000206956

【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100065215

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 舘 泰光

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708032

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (1)アリピプラゾールと(2)セロトニン再取り込み阻害剤とを含有する医薬組成物。

【請求項 2】 (1)アリピプラゾールと(2)フルオキセチン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン、シタロプラム、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン及びこれらの塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種とを含有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】 (1)アリピプラゾールと(2)シタロプラムとを含有する請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】 少なくとも 1 種の薬剤学的に許容される担体を含有する請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】 医薬組成物が気分障害治療剤である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】 気分障害が鬱病である請求項 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬組成物に関する。更に詳しくは、本発明は、アリピプラゾールを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

アリピプラゾールは、一般名 7- {4- [4- (2, 3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル] ブトキシ} -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キノリノンであり、精神分裂病治療剤の有効成分として有用な化合物である (特許文献 1)。アリピプラゾールは、5-HT<sub>1A</sub> アゴニスト作用を有し、内因性鬱病 (endogenous depression)、主要鬱病 (major depression)、メランコリー (melancholia) 等の鬱病、難治性鬱病等に有用であることが知られている (特許文献 2)

## 【0003】

社会的ストレス等により年々鬱症状、鬱病等の気分障害を呈する人々が増加の一途を辿り、大きな社会問題となっている。日本における65歳以上人口における鬱病の発生頻度は5%もあり、鬱症状、鬱病等の気分障害は痴呆性疾患や神経症と並び老年期を代表とする精神障害である。多くの鬱病患者は再発率が高く、重症化した鬱症状は自殺の主な原因となっている（非特許文献1）。

## 【0004】

鬱症状、鬱病等の気分障害を有する患者の治療薬としては、1950年代以降モノアミン再取り込み阻害作用を有する三環系抗鬱剤（イミプラミン、デシプラミン、アミトリプチリン等）が開発され、頻用されている。しかしながら、これらの薬剤は、抗コリン作用に基づく口渇、眼のかすみ、排尿障害、便秘、認知障害等の副作用、 $\alpha 1$  アドレナリン受容体アンタゴニスト作用に基づく起立性低血圧、頻脈等の循環器系副作用、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト作用に基づく過鎮静、体重増加等の副作用を有している。

## 【0005】

また、1980年代以降開発されたセロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、ミルナシプラン等）は、認知障害、睡眠障害、不安焦燥感の増悪等の副作用に加えて、悪心・嘔吐等の消化器系副作用を有している。

## 【0006】

鬱症状、鬱病等の気分障害は極めて苦痛の強い疾患であるため、副作用による新たな症状の発現は治療上深刻な問題である（非特許文献2、非特許文献3）。

## 【0007】

鬱症状、鬱病等の気分障害は極めてヘテロジーマスな疾患であり、その発症原因は今なお明らかでないが、セロトニン、ノルエピネフリン及びドパミン等の中枢モノアミン作動性神経系異常、各種ホルモン異常が関与し、ストレスがその発症の誘因になると考えられている（非特許文献4）。そのため、三環系抗鬱剤、セロトニン再取り込み阻害剤等の抗鬱剤を使用しても、すべての鬱病患者が奏効

するわけではない。約30%の患者は第一選択の抗鬱剤に反応せず（非特許文献5）、第二、第三選択の抗鬱剤を投与しても、なお全体の約10%近くの患者では十分な改善が得られない（非特許文献6）。これらの患者は難治性鬱病と呼ばれている。

#### 【0008】

難治性鬱病の治療には電気ショック療法が使用され、その有効性が報告されているが、なお症状が十分に改善しない患者は存在する（非特許文献7）。また、電気ショック療法を用いることによる患者や患者の家族に与える精神的苦痛は大変なものであり、医療上大きな問題となっている。

#### 【0009】

現在、新しい治療の試みとして、統合失調症治療薬（抗精神病薬）であるオランザピン等の非定型抗精神病薬とセロトニン再取り込み阻害剤等の抗鬱剤との併用療法が提案されている（特許文献3、特許文献4、特許文献5及び特許文献6）。これらの併用療法を実施する目的は薬剤の優れた有効性を生み出すことにあり、その科学的根拠は先述したように鬱病はヘテロジナスな疾患であることにおいている。すなわち、投与した薬剤が有している薬理作用により治療できない症状を改善する為には、新たな別の薬理作用を有する薬剤を併用する必要があるとの考えである。これらの併用療法により、ある程度治療効果は改善されたものの、その治療効果はまだ十分に満足できるものではない。

#### 【0010】

更に、既存の非定型抗精神病薬は、安全性の面で大きな問題を抱えている。例えば、クロザピン、オランザピン及びクエチアピンは体重増加作用が強く、糖尿病発症リスクが高いことが大きな問題となっている（非特許文献8、非特許文献9）。実際に、日本ではオランザピン及びクエチアピンは高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について緊急安全性情報が出され、「糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者」は投与禁忌となった。リスペリドンは著しい血中プロラクチン濃度上昇作用と高用量では錐体外路系副作用が、ジプラシドンは心臓QTc延長作用に基づく重症不整脈のリスクが問題となっている。また、クロザピンは、先述した問題に加えて無顆粒球症を誘発し、その臨床使用が厳密に

制限されている（非特許文献 1 0）。

【0 0 1 1】

【特許文献 1】

特開平 2 - 1 9 1 2 5 6 号公報

【0 0 1 2】

【特許文献 2】

WO 0 2 / 0 6 0 4 2 3 A 2

【0 0 1 3】

【特許文献 3】

特表 2 0 0 1 - 5 0 3 0 3 1

【0 0 1 4】

【特許文献 4】

特表 2 0 0 2 - 5 1 6 2 8 2

【0 0 1 5】

【特許文献 5】

特表 2 0 0 2 - 5 1 6 8 6 4

【0 0 1 6】

【特許文献 6】

US 2 0 0 2 / 0 1 2 3 4 9 0 A 1

【0 0 1 7】

【非特許文献 1】

西村健：日本老年医学雑誌、第 3 3 巻、第 5 0 3 ～ 5 0 4 頁（1 9 9

6）

【0 0 1 8】

【非特許文献 2】

塩江邦彦及び假屋哲彦著、神経精神薬理、第 1 1 巻、第 3 7 ～ 4 8 頁  
（1 9 8 9）

【0 0 1 9】

【非特許文献 3】



山田光彦及び上島国利著、臨床精神薬理、第1巻、第355～363  
頁(1998)

【0020】

【非特許文献4】

久保田正春他著、臨床精神医学、第29巻、第891～899頁(2  
000)

【0021】

【非特許文献5】

Nelson, J. C. et al., J. Clin. Psychiatry, 55, pp12-19, 1994

【0022】

【非特許文献6】

井上猛及び小山司著、臨床精神医学、第38巻、第868～870頁  
(1996)

【0023】

【非特許文献7】

井上猛及び小山司著、臨床精神薬理、第2巻、第979～984頁(1  
999)

【0024】

【非特許文献8】

Newcomer, J. W. 著(監訳 青葉安里)、臨床精神薬理、第5巻、第  
911～925頁(2002)

【0025】

【非特許文献9】

Haupt, D. W. and Newcomer, J. W. 著(翻訳 藤井康男及び三澤史  
斉)、臨床精神薬理、第5巻、第1063～1082頁(2002)

【0026】

【非特許文献10】

van Kammen, D. P. 著(監修 村崎光邦)、臨床精神薬理、第4巻、  
第483～492頁(2001)

【0027】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、気分障害の治療に有効な医薬組成物を提供することを課題とする。

【0028】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、アリピプラゾールとセロトニン再取り込み阻害剤とを組み合わせることにより、気分障害を有効に治療できることを見い出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

1. 本発明は、(1)アリピプラゾールと(2)セロトニン再取り込み阻害剤とを含有する医薬組成物である。
2. 本発明は、(1)アリピプラゾールと(2)フルオキセチン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン、シタロプラム、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン及びこれらの塩からなる群より選ばれる少なくとも1種とを含有する上記1に記載の医薬組成物である。
3. 本発明は、(1)アリピプラゾールと(2)シタロプラムとを含有する上記2に記載の医薬組成物である。
4. 本発明は、少なくとも1種の薬剤学的に許容される担体を含有する上記1～3のいずれかに記載の医薬組成物である。
5. 本発明は、医薬組成物が気分障害治療剤である上記1～4のいずれかに記載の医薬組成物である。
6. 本発明は、気分障害が鬱病である上記5に記載の医薬組成物である。
7. 本発明は、(1)アリピプラゾールと(2)セロトニン再取り込み阻害剤とを併用することを特徴とする気分障害を治療する方法である。
8. 本発明は、(1)アリピプラゾールと(2)フルオキセチン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン、シタロプラム、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン及びこれらの塩からなる群より選ばれる少なくとも1種とを併用する上記7に記載の方法である。
9. 本発明は、(1)アリピプラゾールと(2)シタロプラムとを併用する上記8に記

載の方法である。

10. 本発明は、気分障害が鬱病である上記7～9のいずれかに記載の方法である。

#### 【0029】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の医薬組成物は、(1)アリピプラゾール（第一成分）と(2)セロトニン再取り込み阻害剤（第二成分）とを含有する。

#### 【0030】

##### 第一成分

アリピプラゾールは、既存の非定型抗精神病薬と異なる新しい作用機序を有した抗精神病薬である。既存の定型及び非定型抗精神病薬がドパミンD2受容体に対してアンタゴニストとして作用するのに対し、アリピプラゾールはドパミンD2受容体に対してパーシャルアゴニストとして作用する（石郷岡純及び稲田健著、臨床精神薬理、第4巻、第1653～1664頁（2001）、Burris, K. D. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp381-389, 2002）。また、アリピプラゾールは、D2受容体パーシャルアゴニスト作用に加えて、セロトニン5-HT1A受容体パーシャルアゴニスト作用及びセロトニン5-HT2A受容体アンタゴニスト作用の両方の作用を併せ有している世界で初めてのカテゴリーに属する薬剤であり、ドパミン-セロトニン システム スタビライザー（ドパミン-セロトニン神経系安定剤）と呼ばれている（Burris, K. D. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp381-389, 2002、Jordan, S. et al., Eur. J. Pharmacol., 441, pp137-140, 2002）。

#### 【0031】

本発明で使用されるアリピプラゾールは、例えば、遊離塩基、各種結晶多形体、水和物、塩（酸付加塩等）等のいずれの形態であってもよい。これらの中でも、下記に示すアリピプラゾール無水物B形結晶が好ましい。

#### 【0032】

アリピプラゾール無水物B形結晶の製法としては、例えば、下記に示すようにアリピプラゾール水和物Aを加熱することにより製造される。

## 【0033】

アリピプラゾール水和物A

アリピプラゾール水和物Aは、下記(1)～(5)に示す理化学的性質を有する。

## 【0034】

(1) 図1に示される熱重量測定／示差熱分析(昇温速度5℃/分)吸熱曲線と実質的に同じ吸熱曲線を有する。具体的には、約71℃に小さなピークを持ち、約60℃～120℃にかけてなだらかな吸熱ピークを示すことが特徴的である。

## 【0035】

(2) 図2に示される<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>、TMS)と実質的に同じ<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを有する。具体的には、1.55～1.63 ppm (m, 2H)、1.68～1.78 ppm (m, 2H)、2.35～2.46 ppm (m, 4H)、2.48～2.56 ppm (m, 4H+DMSO)、2.78 ppm (t, J=7.4 Hz, 2H)、2.97 ppm (br t, J=4.6 Hz, 4H)、3.92 ppm (t, J=6.3 Hz, 2H)、6.43 ppm (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.49 ppm (dd, J=8.4 Hz, J=2.4 Hz, 1H)、7.04 ppm (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.11～7.17 ppm (m, 1H)、7.28～7.32 ppm (m, 2H)、及び10.00 ppm (s, 1H)において特徴的なピークを有する。

## 【0036】

(3) 図3に示される粉末X線回折スペクトルと実質的に同じ粉末X線回折スペクトルを有する。具体的には、 $2\theta = 12.6^\circ$ 、 $15.4^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 及び $24.8^\circ$ において特徴的なピークを有する。

## 【0037】

(4) IR (KBr) スペクトルにおいて、2951、2822、1692、1577、1447、1378、1187、963及び784 cm<sup>-1</sup>に顕著な赤外線吸収バンドを有する。

## 【0038】

(5) 平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下である。

## 【0039】

アリピプラゾール水和物Aの製造方法

アリピプラゾール水和物Aは、公知のアリピプラゾール水和物を粉砕することにより製造される。アリピプラゾール水和物の粉砕には、公知の粉砕方法を用いることができる。例えば、粉砕機を用いて公知のアリピプラゾール水和物を粉砕し得る。アトマイザー、ピンミル、ジェットミル又はボールミル等の一般に使用されている粉砕機を用いることができる。これらの中でも、アトマイザーが好適である。

## 【0040】

アトマイザーを用いた場合の具体的な粉砕条件に関しては、例えば、主軸には $5000\sim15000\text{rpm}$ の回転数を用いることができ、送り回転数を $10\sim30\text{rpm}$ 、スクリーンの孔径を $1\sim5\text{mm}$ とする。

## 【0041】

粉砕により得られるアリピプラゾール水和物Aの平均粒子径は、通常 $50\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $30\mu\text{m}$ 以下がよい。平均粒子径は、後述する粒度測定方法により求めることができる。

## 【0042】

アリピプラゾール無水物B形結晶

本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶は、下記(6)～(10)に示す理化学的性質を有する。

## 【0043】

(6) 図4に示される $1\text{H-NMR}$ スペクトル( $\text{DMSO-d}_6$ 、TMS)と実質的に同じ $1\text{H-NMR}$ スペクトルを有する。具体的には、 $1.55\sim1.63\text{ppm}$  (m, 2H)、 $1.68\sim1.78\text{ppm}$  (m, 2H)、 $2.35\sim2.46\text{ppm}$  (m, 4H)、 $2.48\sim2.56\text{ppm}$  (m, 4H+DMSO)、 $2.78\text{ppm}$  (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H)、 $2.97\text{ppm}$  (brt,  $J=4.6\text{Hz}$ , 4H)、 $3.92\text{ppm}$  (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H)、 $6.4$

3 ppm (d,  $J=2.4$  Hz, 1H)、6.49 ppm (dd,  $J=8.4$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H)、7.04 ppm (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)、7.11~7.17 ppm (m, 1H)、7.28~7.32 ppm (m, 2H)、及び 10.00 ppm (s, 1H) において特徴的なピークを有している。

#### 【0044】

(7) 図5に示される粉末X線回析スペクトルと実質的に同じ粉末X線回析スペクトルを有する。具体的には、 $2\theta=11.0^\circ$ 、 $16.6^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $20.3^\circ$  及び  $22.1^\circ$  において特徴的なピークを有している。

#### 【0045】

(8) IR (KBr) スペクトルにおいて、2945、2812、1678、1627、1448、1377、1173、960 及び 779  $\text{cm}^{-1}$  に顕著な赤外線吸収バンドを有する。

#### 【0046】

(9) 熱重量測定/示差熱分析 (昇温速度  $5^\circ\text{C}/\text{分}$ ) で約  $141.5^\circ\text{C}$  付近に吸熱ピークを示す。

#### 【0047】

(10) 示差走査熱量分析 (昇温速度  $5^\circ\text{C}/\text{分}$ ) で約  $140.7^\circ\text{C}$  付近に吸熱ピークを示す。

#### 【0048】

錠剤等の製剤及び例えばフラッシュメルト製剤を含む他の固形投与製剤用に、小さな粒子径が必要な場合には、平均粒子径は  $50\ \mu\text{m}$  以下が好ましい。

#### 【0049】

#### アリピプラゾール無水物B形結晶の製造方法

本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶は、例えば、上記アリピプラゾール水和物Aを  $90\sim 125^\circ\text{C}$  で加熱することにより製造される。加熱時間は、一般に、 $3\sim 50$  時間程度であるが、加熱温度により異なり一概には言えない。加熱時間と加熱温度とは相反する関係にあり、例えば、加熱温度が低ければ加熱時間は長く、加熱温度が高ければ加熱時間は短くてよい。具体的には、アリピプラゾール水和物Aの加熱温度が  $100^\circ\text{C}$  であれば、加熱時間は通常  $18$  時間以上、好

ましくは24時間程度がよい。また、アリピプラゾール水和物Aの加熱温度を120℃にすると、加熱時間は約3時間でよい。アリピプラゾール水和物Aを温度100℃で約18時間加熱し、次いで温度120℃で約3時間加熱することにより、本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶を確実に製造することができる。加熱時間を更に長くしても本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶が得られるが、経済的に好ましくない。

#### 【0050】

製剤のために小さな粒子径が必要でない場合、例えば薬物が注射剤或いは経口溶液製剤用に製造される場合には、アリピプラゾール無水物B形結晶は以下のプロセスによっても得ることができる。

#### 【0051】

本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶は、例えば、公知のアリピプラゾール無水物結晶を90～125℃で加熱することにより製造される。加熱時間は、一般に、3～50時間程度であるが、加熱温度により異なり一概には言えない。加熱時間と加熱温度とは相反する関係にあり、例えば、加熱温度が低ければ加熱時間は長く、加熱温度が高ければ加熱時間は短くてよい。具体的には、アリピプラゾール無水物結晶の加熱温度が100℃であれば、加熱時間は約4時間でよく、加熱温度が120℃であれば、加熱時間は約3時間でよい。

#### 【0052】

また、本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶は、例えば、公知のアリピプラゾール水和物を90～125℃で加熱することにより製造される。加熱時間は、一般に、3～50時間程度であるが、加熱温度により異なり一概には言えない。加熱時間と加熱温度とは相反する関係にあり、例えば、加熱温度が低ければ加熱時間は長く、加熱温度が高ければ加熱時間は短くてよい。具体的には、アリピプラゾール水和物の加熱温度が100℃であれば、加熱時間は約24時間でよく、加熱温度が120℃であれば、加熱時間は約3時間でよい。

#### 【0053】

本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶の製造原料であるアリピプラゾール無水物結晶は、例えば、下記方法a又は方法bにより製造される。

## 【0054】

「方法a」：アリピプラゾール粗結晶の製造方法

公知のアリピプラゾール無水物結晶は、例えば、特開平2-191256号公報の実施例1に記載されているように、7-(4-ブロモブトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリルと1-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジンとを反応させ、得られる粗アリピプラゾール結晶をエタノールにて再結晶することにより製造される。

## 【0055】

「方法b」：公知のアリピプラゾール無水物の製造方法

方法bは、第4回日韓合同分離技術シンポジウム(1996年10月6日～8日)講演要旨集に記載されている。

## 【0056】

本発明のアリピプラゾール無水物B形結晶の製造原料であるアリピプラゾール水和物は、例えば、下記方法cにより製造される。

## 【0057】

「方法c」：公知のアリピプラゾール水和物の製造方法

アリピプラゾール水和物は、上記方法aで得られるアリピプラゾール無水物結晶を含水溶媒に溶解し、得られる溶液を加温した後、冷却することにより容易に得られる。斯かる手段により、アリピプラゾール水和物は、含水溶媒中に結晶として晶析する。

## 【0058】

含水溶媒としては、水を含む有機溶媒が通常用いられる。有機溶媒は、水と混和性を有している有機溶媒であるのが望ましく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等、特に好ましくはエタノール等が挙げられる。含水溶媒中の含水量は、溶媒に対して10～25重量%、好ましくは20重量%付近がよい。

## 【0059】

アリピプラゾールは、医薬的に許容される酸と容易に酸付加塩を形成し得る。



斯かる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。これらの酸付加塩もまた遊離形態のアリピプラゾールと同様に本発明において有効成分化合物として用いることができる。

#### 【0060】

斯くして得られる各々の製造工程での目的化合物は、通常分離手段により反応系内より分離され、更に精製することができる。分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

#### 【0061】

##### 第二成分

本発明においては、第二成分としてセロトニン再取り込み阻害剤を使用する。

#### 【0062】

セロトニン再取り込み阻害剤としては、セロトニン再取り込み阻害剤として機能する化合物であれば公知のものを広く使用できる。

#### 【0063】

セロトニン再取り込み阻害剤の中でも、従来の標準的な薬理学的アッセイ法である Wong 等の方法 (Neuropsychopharmacology, 8, pp337-344(1993)) で、IC<sub>50</sub>値 (再取り込みを50%阻害する薬物の濃度) が、約1000 nM又はそれ未満であるものが好ましい。

#### 【0064】

このようなセロトニン再取り込み阻害剤としては、例えば、フルボキサミン (5-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ペンタノン O-(2-アミノエチル)オキシム)、フルオキセチン (N-メチル-3-(p-トリフルオロメチルフェノキシ)-3-フェニルプロピルアミン)、パロキセチン (トランス-(1)-3-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン)、セルトラリン (1

S-シス) - 4 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフチルアミン塩酸塩)、ペンラファキシン、ミルナシプラン(N, N-ジエチル-2-アミノメチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキシアミド)等を例示できる。

#### 【0065】

セロトニン再取り込み阻害剤は、遊離塩基、塩(酸付加塩等)等のいずれの形態でもよい。また、セロトニン再取り込み阻害剤は、ラセミ体であってもよいし、R及びS鏡像異性体であってもよい。

#### 【0066】

セロトニン再取り込み阻害剤としては、単一のセロトニン再取り込み阻害剤の使用が好ましいが、必要に応じて、2種又はそれ以上のセロトニン再取り込み阻害剤を組み合わせ使用してもよい。

#### 【0067】

セロトニン再取り込み阻害剤は、医薬的に許容される酸と容易に酸付加塩を形成し得る。斯かる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。これらの酸付加塩もまた遊離形態の再取り込み阻害剤と同様に本発明において有効成分化合物として用いることができる。

#### 【0068】

セロトニン再取り込み阻害剤のうち酸性基を有する化合物は、これに医薬的に許容し得る塩基性化合物を作用させることにより容易に塩を形成させることができる。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコール等を例示することができる。

#### 【0069】

斯くして得られる塩形態のセロトニン再取り込み阻害剤は、通常の分離手段に

より反応系内より分離され、更に精製することができる。分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

### 【0070】

#### 第一成分と第二成分との組み合わせ

アリピプラゾールとセロトニン再取り込み阻害剤との組み合わせとしては、例えば、アリピプラゾール／フルオキセチン、アリピプラゾール／デュロキセチン、アリピプラゾール／ベンラファキシン、アリピプラゾール／ミルナシプラン、アリピプラゾール／シタロプラム、アリピプラゾール／フルボキサミン、アリピプラゾール／パロキセチン、アリピプラゾール／セルトラリン等を例示できる。この中で、アリピプラゾールとシタロプラムとの組み合わせが特に好ましい。

### 【0071】

本発明で用いられる薬物の用量は、組み合わせに使用する各構成薬物の性質、組み合わせ後の薬物の性質、患者の病状（鬱病以外の他の疾患の有無等）等を考慮して設定される。用量の一般的概略は、例えば以下のガイドラインを適用できる。

### 【0072】

アリピプラゾール：通常は約0.1～約100mg／1回／1日（又は、約0.05～約50mg／2回／1日）、好ましくは約1～約30mg／1回／1日（又は、約0.5～約15mg／2回／1日）

フルオキセチン：通常は約1～約80mg／1回／1日、好ましくは約10～約40mg／1回／1日

デュロキセチン：通常は約1～約160mg／1回／1日（又は、80mg／2回／1日）、好ましくは約5～約20mg／1回／1日

ベンラファキシン：通常は約10～約150mg／1～3回／1日、好ましくは約25～約125mg／3回／1日

ミルナシプラン：通常は約10～約100mg／1～2回／1日、好ましくは約25～約50mg／2回／1日

シタロプラム：通常は約5～約50mg／1回／1日、好ましくは約10～約30mg／1回／1日

フルボキサミン：通常は約20～約500mg／1回／1日、好ましくは約50～300mg／1回／1日

パロキセチン：通常は約20～約50mg／1回／1日、好ましくは約20mg～約30mg／1回／1日

セルトラリン：通常は約20～約500mg／1回／1日、好ましくは約50～約200mg／1回／1日

一般的に、上述のガイドラインに従って第一成分と第二成分との重量割合を選択する。第一成分と第二成分との使用割合としては、前者1重量部に対して、後者が約0.01～約500重量部、好ましくは約0.1～約100重量部である。

#### 【0073】

薬剤学的に許容し得る担体としては、医薬製剤に通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤、賦形剤等が挙げられる。

#### 【0074】

本発明の医薬組成物の製剤形態は、一般的な医薬製剤の形態でよく、例えば錠剤、フラッシュメルト錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、トローチ、鼻腔内スプレー剤、経皮パッチ等が挙げられる。

#### 【0075】

錠剤の形態に成形するに際しては、当該分野でよく知られる各種担体を広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム

、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

#### 【0076】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオバター、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

#### 【0077】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

#### 【0078】

カプセル剤は、常法に従い、第一成分及び第二成分を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル（HPMCカプセル）等に充填して調製される。

#### 【0079】

更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬組成物中に含有させることもできる。

#### 【0080】

本発明の医薬組成物中に含有されるべき第一成分及び第二成分の量としては、

処置しようとする疾患に適した広範囲から適宜選択される。通常は、医薬組成物中に第一成分及び第二成分の総量で約 1～70 重量%、好ましくは約 1～30 重量%とするのがよい。

#### 【0081】

本発明の医薬組成物の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件（疾患の程度等）に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

#### 【0082】

本発明医薬組成物の投与形態は、体内で同時にアリピプラゾール及びセロトニン再取り込み阻害剤の有効レベルが提供される方法であればいずれでもよい。アリピプラゾール及びセロトニン再取り込み阻害剤を一つの医薬製剤中に含有させておき、これを投与してもよいし、アリピプラゾール及びセロトニン再取り込み阻害剤をそれぞれ別の医薬製剤中に含有させておき、これらを同時に又は適当な間隔をあけて投与してもよい。

#### 【0083】

また、本発明は、(1)アリピプラゾールと(2)セロトニン再取り込み阻害剤とを併用することを特徴とする気分障害を治療する方法を提供する。

#### 【0084】

##### 【発明の効果】

本発明の医薬組成物は、鬱症状、鬱病、難治性鬱病等の気分障害の治療乃至改善に極めて有効である。

#### 【0085】

本発明の医薬組成物は、より広範な神経伝達調整作用を発現することができ、より多くの神経系の神経伝達異常に良い影響を及ぼすことができる。

#### 【0086】

本発明の医薬組成物は、優れた治療乃至改善効果を有しているために、治療乃

至改善のための投与量が少なく済み、それ故に副作用が少なく、安全性に優れている。

#### 【0087】

本発明により治療できる気分障害とは、American Psychiatric Association から出版された "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" の第4版(DSM-IV)に分類されている気分障害を含む。このような気分障害には、例えば、気分障害全般(all mood disorders)、分裂感情障害(schizoaffective disorder)、痴呆での抑鬱気分を伴うもの(dementia with depressive symptoms)等が包含される。

#### 【0088】

本発明の医薬組成物は、内因性鬱病(endogenous depression)、大鬱病(major depression)、メランコリー(melancholia)、精神病性エピソードと組み合わせた鬱病(depression in combination with psychotic episodes)、双極性障害に伴う鬱病相(Bipolar disorder with depressive phase)、難治性鬱病(refractory depression)、アルツハイマー型痴呆に伴う抑鬱症状(dementia of the Alzheimer's type with depressive symptoms)、パーキンソン病に伴う抑鬱症状、老人性痴呆、脳血管障害後遺症及び頭部外傷後遺症等での抑鬱気分を伴うもの等の気分障害(mood disorders)の治療に有用である。

#### 【0089】

##### 【実施例】

以下に、参考例、実施例、試料調製例及び製剤例を掲げて、本発明をより詳細に説明する。

#### 【0090】

まず、分析方法について説明する。

#### 【0091】

##### 分析方法

(1)  $^1\text{H}$ -NMRスペクトルは、DMSO-d<sub>6</sub>中、TMSを標準として測定した。

#### 【0092】

## (2) 粉末X線回折

粉末X線回折パターンは、理学電機製のRAD-2B回折計を用いて、室温下、Cu K $\alpha$ 封入管(35 kV 20 mA)をX線源とし、広角ゴニオメーター、散乱スリット1°、受光スリット0.15 mm、グラファイト2次モノクロメーターとシンチレーション計数管により測定した。データ収集はスキャンスピード5°/分、スキャンステップ0.02°で、3°から40°までの範囲を2 $\theta$ 連続スキャンモードで行った。

### 【0093】

(3) IRスペクトルは、KBr法で測定した。

### 【0094】

## (4) 熱重量測定/示差熱分析

熱重量測定/示差熱分析は、セイコー製のSSC5200制御装置とTG/DTA220示差熱熱重量同時測定装置を用いて測定した。5~10 mgの試料を開放アルミニウムパンに入れ、乾燥窒素雰囲気下で20℃から200℃まで昇温速度5℃/分で加熱した。基準物質としては $\alpha$ -アルミナを用いた。

### 【0095】

## (5) 示差走査熱量測定

熱重量測定/示差熱分析はセイコー製のSSC5200制御装置とDSC220C示差走査熱量計を用いて測定した。5~10 mgの試料をクリンプしたアルミニウムパンに入れ、乾燥窒素雰囲気下で20℃から200℃まで昇温速度5℃/分で加熱した。基準物質としては $\alpha$ -アルミナを用いた。

### 【0096】

## (6) 粒子サイズ測定

粒度は、大豆製レシチン0.5 gのn-ヘキサン20 ml溶液に、測定すべき粒子0.1 gを懸濁し、超音波処理を行い、粒度分布測定装置(マイクロトラックHRA、マイクロトラック社製)を用いて測定した。

### 【0097】

#### 参考例1

炭酸カリウム8.39 gを水140 mlに溶解し、この中に7-(4-クロロ



プトキシ) - 3, 4-ジヒドロカルボスチリル 19.4 g 及び 1-(2, 3-ジクロロフェニル) ピペラジン・1 塩酸塩 16.2 g を加え、攪拌下に約 3 時間還流した。反応後、冷却し、析出した結晶を濾取した。この結晶を酢酸エチル 350 ml に溶解し、還流下に約 210 ml の水/酢酸エチル共沸物を留去した。残った溶液を冷却し、析出晶を濾取した。得られた結晶を 60℃ で 14 時間乾燥して、粗製のアリピプラゾール 20.4 g (74.2%) を得た。

#### 【0098】

上記で得られた粗製アリピプラゾール 30 g を、特開平 2-191256 号公報記載の方法に従い、450 ml のエタノールから再結晶し、得られた結晶を 80℃ で 40 時間乾燥してアリピプラゾール無水物結晶を得た。収量 29.4 g (98.0%)。

#### 【0099】

このアリピプラゾール無水物結晶の融点 (mp) は 140℃ であり、特開平 2-191256 号公報記載のアリピプラゾール無水物結晶の融点と一致した。

#### 【0100】

##### 参考例 2

参考例 1 の途中で得られた粗製アリピプラゾール 6930 g を、第 4 回日韓合同分離技術シンポジウムで発表された方法に従い、138 リットルの含水エタノール (含水量 20 容量%) 138 リットル中に加熱溶解後、室温まで徐冷 (2~3 時間)、更に 0℃ 付近まで冷却した。析出する結晶を濾取して、約 7200 g のアリピプラゾール水和物 (ウェット状態) を得た。

#### 【0101】

上記で得たウェット状態のアリピプラゾール水和物結晶を 80℃ で 30 時間乾燥して、アリピプラゾール無水物 I 形結晶 6480 g (93.5%) を得た。この結晶の融点 (mp) は 139.5℃ であった。また、この結晶の形態は、無色鱗片状であった。

#### 【0102】

この結晶のカルフィッシャー法による水分値は 0.03% を示し、無水物であることが確認できた。

## 【0103】

参考例 3

参考例 2 の途中で得られたウェット状態のアリピプラゾール水和物 820 g を 50℃で 2 時間乾燥すると、アリピプラゾール水和物結晶 780 g が得られた。この結晶のカルフィッシャー法による水分値は、3.82%を示した。熱重量測定／示差熱分析は図 6 に示したように、75.0、123.5 及び 140.5℃に吸熱ピークが認められた。融点 (mp) は 70℃付近から脱水が始まるため、明確ではない。

## 【0104】

この方法によって得られるアリピプラゾール水和物の粉末 X 線回折スペクトルは図 7 に示したように、 $2\theta = 12.6^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $24.8^\circ$  及び  $27.5^\circ$  に特徴的なピークを認めた。

## 【0105】

このアリピプラゾール水和物の粉末 X 線回折スペクトルは第 4 回日韓合同分離技術シンポジウムで発表されたアリピプラゾール水和物の粉末 X 線回折スペクトルと同一であった。

## 【0106】

参考例 4

参考例 3 で得られたアリピプラゾール水和物結晶 500.3 g をサンプルミル (小型アトマイザー) を使って粉砕した。この時、主軸回転数を 12000 rpm、送り回転数を 17 rpm に設定し、スクリーンには 1.0 mm へリボーンを用いた。粉砕は 3 分で終了し、アリピプラゾール水和物 A の粉末 474.6 g (94.9%) を得た。

## 【0107】

このようにして得られたアリピプラゾール水和物 A (粉末) の平均粒子径は 20~25  $\mu\text{m}$  であった。融点 (mp) は 70℃付近から脱水が観測されるため不明瞭であった。

## 【0108】

上記で得られたアリピプラゾール水和物 A (粉末) の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル

(DMSO-d<sub>6</sub>、TMS) は、図 2 に示す <sup>1</sup>H-NMR スペクトルと実質的に同じ <sup>1</sup>H-NMR スペクトルを示した。具体的には、1.55~1.63 ppm (m, 2H)、1.68~1.78 ppm (m, 2H)、2.35~2.46 ppm (m, 4H)、2.48~2.56 ppm (m, 4H+DMSO)、2.78 ppm (t, J=7.4 Hz, 2H)、2.97 ppm (brt, J=4.6 Hz, 4H)、3.92 ppm (t, J=6.3 Hz, 2H)、6.43 ppm (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.49 ppm (dd, J=8.4 Hz, J=2.4 Hz, 1H)、7.04 ppm (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.11~7.17 ppm (m, 1H)、7.28~7.32 ppm (m, 2H)、及び 10.00 ppm (s, 1H) にピークを認めた。

#### 【0109】

上記で得られたアリピプラゾール水和物 A (粉末) の粉末 X 線回折スペクトルは、図 3 に示す粉末 X 線回折スペクトルと実質的に同じであった。即ち、 $2\theta = 12.6^\circ$ 、 $15.4^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $22.5^\circ$  及び  $24.8^\circ$  に特徴的なピークを認めた。粉碎前のアリピプラゾール水和物の粉末 X 線回折スペクトルを示す図 7 と比べると、明らかに異なったパターンを示した。

#### 【0110】

上記で得られたアリピプラゾール水和物 A (粉末) の IR (KBr) スペクトルにおいて、2951、2822、1692、1577、1447、1378、1187、963 及び 784 cm<sup>-1</sup> に赤外線吸収バンドを認めた。

#### 【0111】

上記で得られたアリピプラゾール水和物 A (粉末) は、図 1 に示したように、熱重量測定/示差熱分析で 71.3℃ に弱いピークを持ち、60~120℃ にかけてブロードな吸熱ピーク (水 1 分子に相当する重量減少が観測される) が認められた。このアリピプラゾール水和物 A (粉末) の吸熱曲線は、明らかに粉碎前のアリピプラゾール水和物の吸熱曲線 (図 6 参照) とは異なっていた。

#### 【0112】

#### 実施例 1

参考例 4 で得たアリピプラゾール水和物 A (粉末) 44.29 kg を 100℃ の熱風乾燥機で 18 時間乾燥加熱し、更に 120℃ で 3 時間加熱して 42.46 kg (収率 99.3%) のアリピプラゾール無水物 B 形結晶を得た。

#### 【0113】

このアリピプラゾール無水物 B 形結晶の融点 (mp) は 139.7℃ を示した。

#### 【0114】

上記で得られたアリピプラゾール無水物 B 形結晶の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ 、TMS) は、図 4 に示される  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルと実質的に同じ  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルを示した。具体的には、1.55~1.63 ppm (m, 2H)、1.68~1.78 ppm (m, 2H)、2.35~2.46 ppm (m, 4H)、2.48~2.56 ppm (m, 4H+DMSO)、2.78 ppm (t,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 2H)、2.97 ppm (brt,  $J=4.6\text{ Hz}$ , 4H)、3.92 ppm (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H)、6.43 ppm (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H)、6.49 ppm (dd,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H)、7.04 ppm (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H)、7.11~7.17 ppm (m, 1H)、7.28~7.32 ppm (m, 2H)、及び 10.00 ppm (s, 1H) にピークを認めた。

#### 【0115】

上記で得られたアリピプラゾール無水物 B 形結晶の粉末 X 線回折スペクトルは、図 5 に示されるアリピプラゾール無水物の粉末 X 線回折スペクトルと実質的に同じであった。即ち、 $2\theta=11.0^\circ$ 、 $16.6^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $20.3^\circ$  及び  $22.1^\circ$  に特徴的なピークが認められた。

#### 【0116】

上記で得られたアリピプラゾール無水物 B 形結晶の IR (KBr) スペクトルにおいて、2945、2812、1678、1627、1448、1377、1173、960 及び 779  $\text{cm}^{-1}$  に特徴的な赤外線吸収を認めた。

#### 【0117】

上記で得られたアリピプラゾール無水物 B 形結晶の熱重量測定/示差熱分析で

約 141.5℃に吸熱ピークが見られた。

#### 【0118】

上記で得られたアリピプラゾール無水物B形結晶の示差走査熱量分析で約 140.7℃に吸熱ピークが見られた。

#### 【0119】

##### 薬理試験

臨床における抗鬱作用を予測する実験モデルとして、ポルソルトらの強制水泳テストが広く用いられている (Porsolt, R. D. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. 229, 327-336, 1977)。このモデルは、水を入れたシリンダー内にマウスを入れ、そのマウスの無動時間を指標として試験薬物の抗鬱作用を検出するものである。この無動時間短縮作用と臨床における抗鬱作用は相関すると報告されている (Willner, P.: Psychopharmacology 83: 1-16, 1984)。鬱病発症にはセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体神経伝達の低下が密接に関与しており、本発明者らは、選択的なセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニストである WAY-100635 が無動時間を延長すること、この WAY-100635 による無動時間延長を指標にすることにより、セロトニン神経系に作用する抗鬱剤の抗鬱作用をより正確に検出できることを見い出した。それ故、ポルソルトらの強制水泳テストにおける WAY-100635 による無動時間の延長を指標として、試験薬物の抗鬱作用を検討した。

#### 【0120】

シリンダー (直径 9 cm、高さ 20 cm) 内に 9.5 cm の高さまで水を満たし、その中に ICR 系マウスを入れた。マウスを入れた後、6 分間の無動時間を測定した。試験期間中、水温を 23～24℃に保った。試験薬物は、マウスを水に入れる 1 又は 2 時間前に経口投与した。WAY-100635 は、マウスを入れる 30 分前に皮下投与した。

#### 【0121】

この試験の結果、アリピプラゾールとシタロプラム、フルオキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン等とを併用した場合は、アリピプラゾール、シタロプラム、フルオキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン等を各々単独で使

用した場合に比し、顕著な無動時間短縮作用（抗鬱作用）を示した。

### 【0122】

また、アリピプラゾールとシタロプラム、フルオキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン等との併用は、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン等の既存の非定型抗精神病薬とシタロプラム、フルオキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン等との併用に比べて、顕著な無動時間短縮作用（抗鬱作用）を示した。

### 【0123】

#### 試料調製例 1

アリピプラゾール無水物 B 形結晶	5 m g
フルオキセチン	2 0 m g
デンプン	1 3 1 m g
マグネシウムステアレート	4 m g
乳糖	6 0 m g
計	2 0 0 m g

医薬製剤分野の当業者に公知の製剤法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

### 【0124】

#### 試料調製例 2

アリピプラゾール無水物 B 形結晶	5 m g
デュロキセチン	2 0 m g
デンプン	1 3 1 m g
マグネシウムステアレート	4 m g
乳糖	6 0 m g
計	2 0 0 m g

常法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

### 【0125】

#### 試料調製例 3

アリピプラゾール無水物 B 形結晶	5 m g
-------------------	-------

ベンテファキセチン	75 m g.
デンプン	131 m g
マグネシウムステアレート	4 m g
乳糖	60 m g
計	200 m g

常法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

【0126】

試料調製例 4

アリピプラゾール無水物 B 形結晶	5 m g
ミルナシプラン	50 m g
デンプン	131 m g
マグネシウムステアレート	4 m g
乳糖	60 m g
計	200 m g

常法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

【0127】

試料調製例 5

アリピプラゾール無水物 B 形結晶	5 m g
シタロプラム	20 m g
デンプン	131 m g
マグネシウムステアレート	4 m g
乳糖	60 m g
計	200 m g

常法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

【0128】

試料調製例 6

アリピプラゾール無水物 B 形結晶	5 m g
フルボキサミン	50 m g
デンプン	131 m g

マグネシウムステアレート	4 m g
--------------	-------

乳糖	6 0 m g
----	---------

計	2 0 0 m g
---	-----------

医薬製剤分野の当業者に公知の製剤法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

【0129】

試料調製例7

アリピプラゾール無水物B形結晶	5 m g
-----------------	-------

パロキセチン	2 0 m g
--------	---------

デンプン	1 3 1 m g
------	-----------

マグネシウムステアレート	4 m g
--------------	-------

乳糖	6 0 m g
----	---------

計	2 0 0 m g
---	-----------

医薬製剤分野の当業者に公知の製剤法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

【0130】

試料調製例8

アリピプラゾール無水物B形結晶	5 m g
-----------------	-------

セルトラリン	5 0 m g
--------	---------

デンプン	1 3 1 m g
------	-----------

マグネシウムステアレート	4 m g
--------------	-------

乳糖	6 0 m g
----	---------

計	2 0 0 m g
---	-----------

常法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

【図面の簡単な説明】

図面の簡単な説明

【図1】

参考例4で得られたアリピプラゾール水和物Aの熱重量測定／示差熱分析図である。



## 【図 2】

参考例 4 で得られたアリピプラゾール水和物 A の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>、TMS) 図である。

## 【図 3】

参考例 4 で得られたアリピプラゾール水和物 A の粉末 X 線回折図である。

## 【図 4】

実施例 1 で得られたアリピプラゾール無水物 B 形結晶の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>、TMS) 図である。

## 【図 5】

実施例 1 で得られたアリピプラゾール無水物 B 形結晶の粉末 X 線回折図である。

## 【図 6】

参考例 3 で得られたアリピプラゾール水和物の熱重量測定／示差熱分析図である。

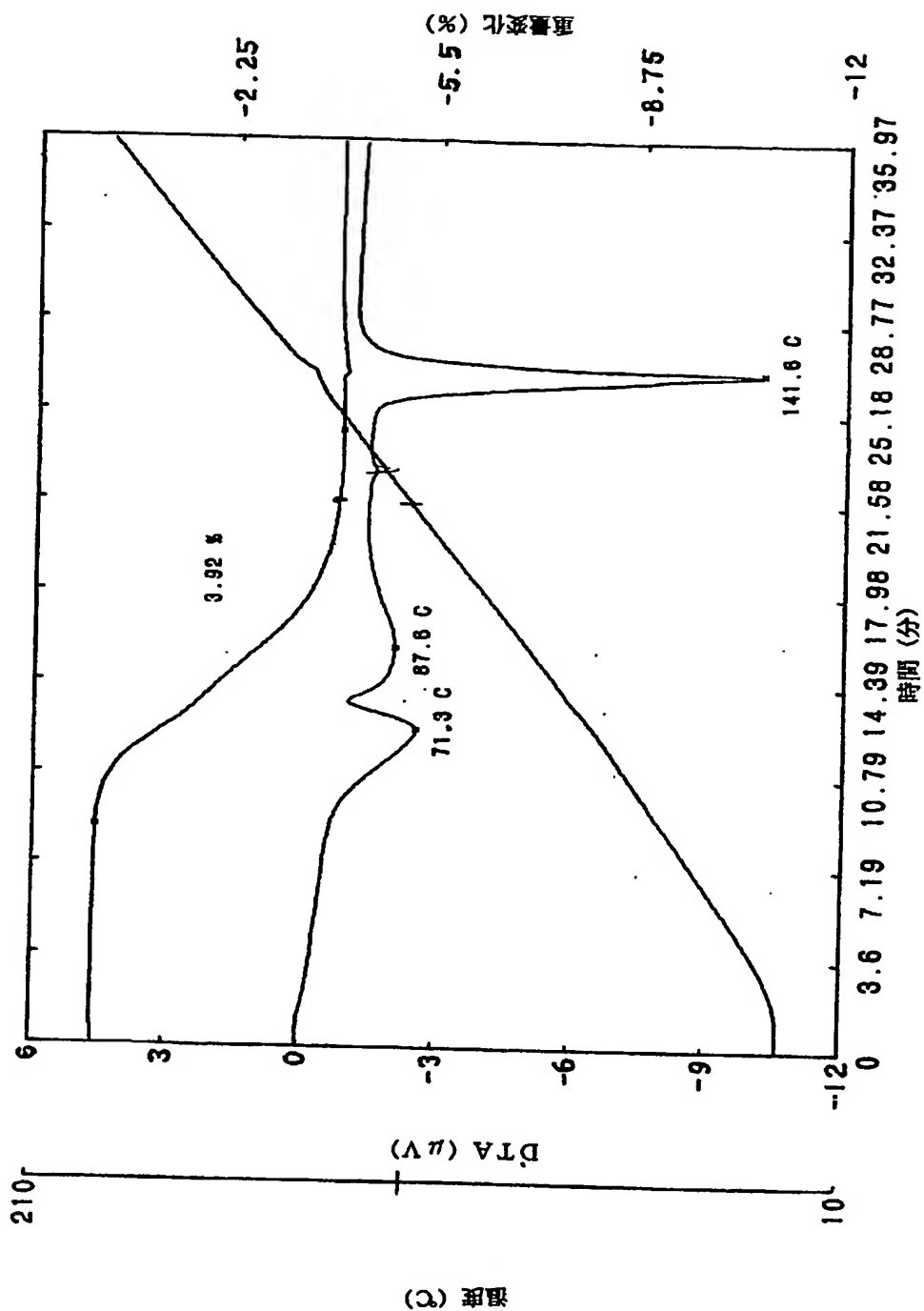
## 【図 7】

参考例 3 で得られたアリピプラゾール水和物の粉末 X 線回折図である。

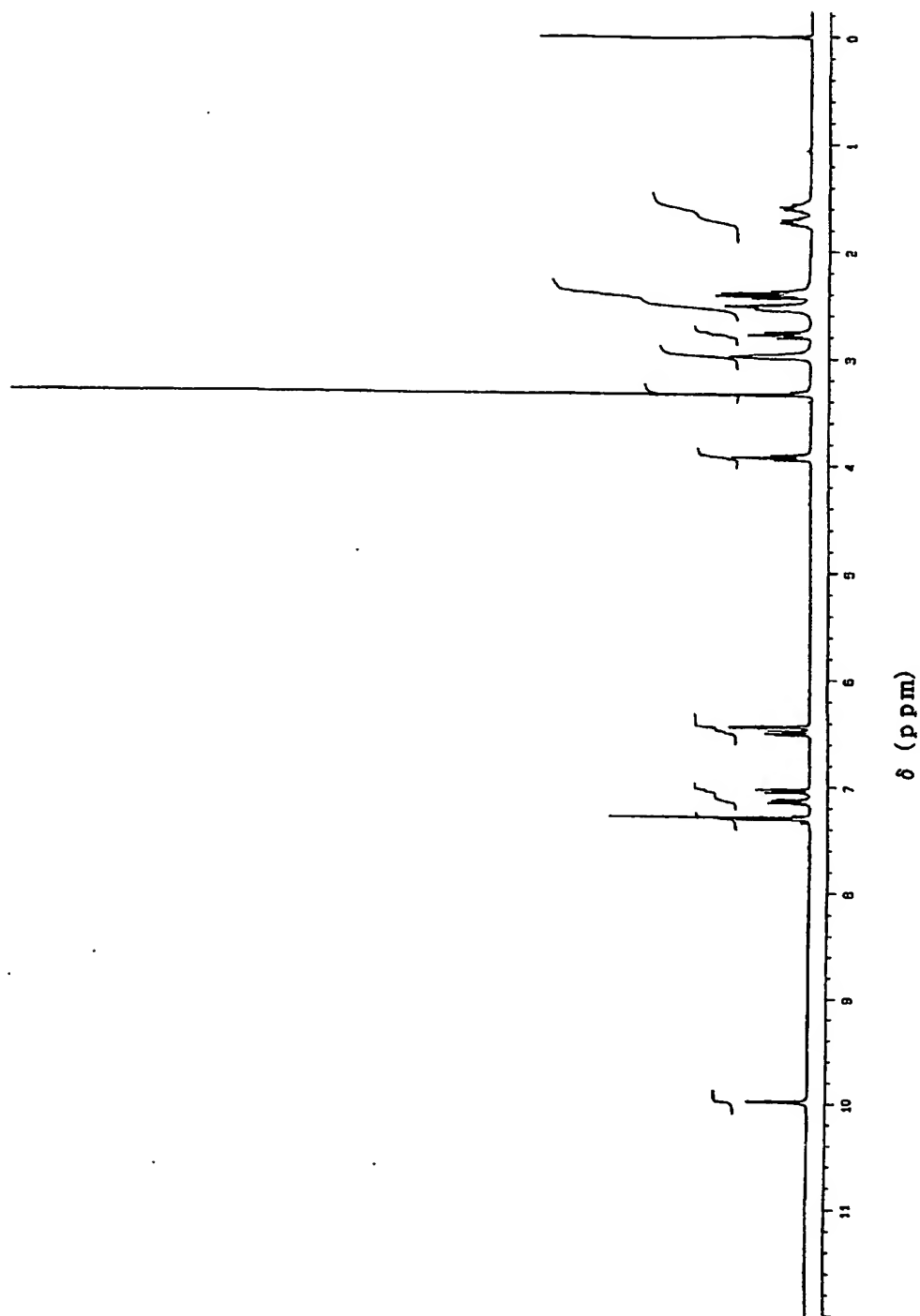
【書類名】

図面

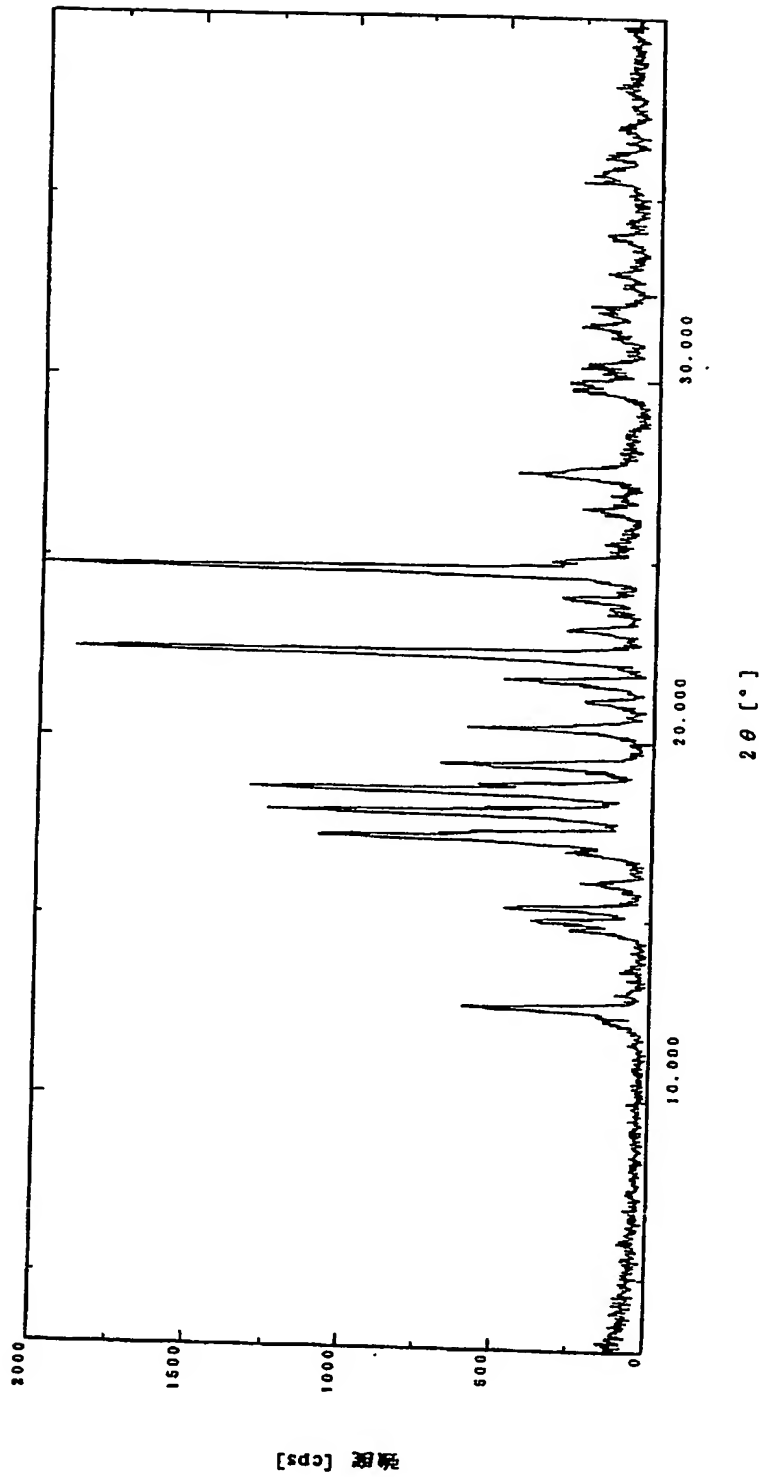
【図 1】



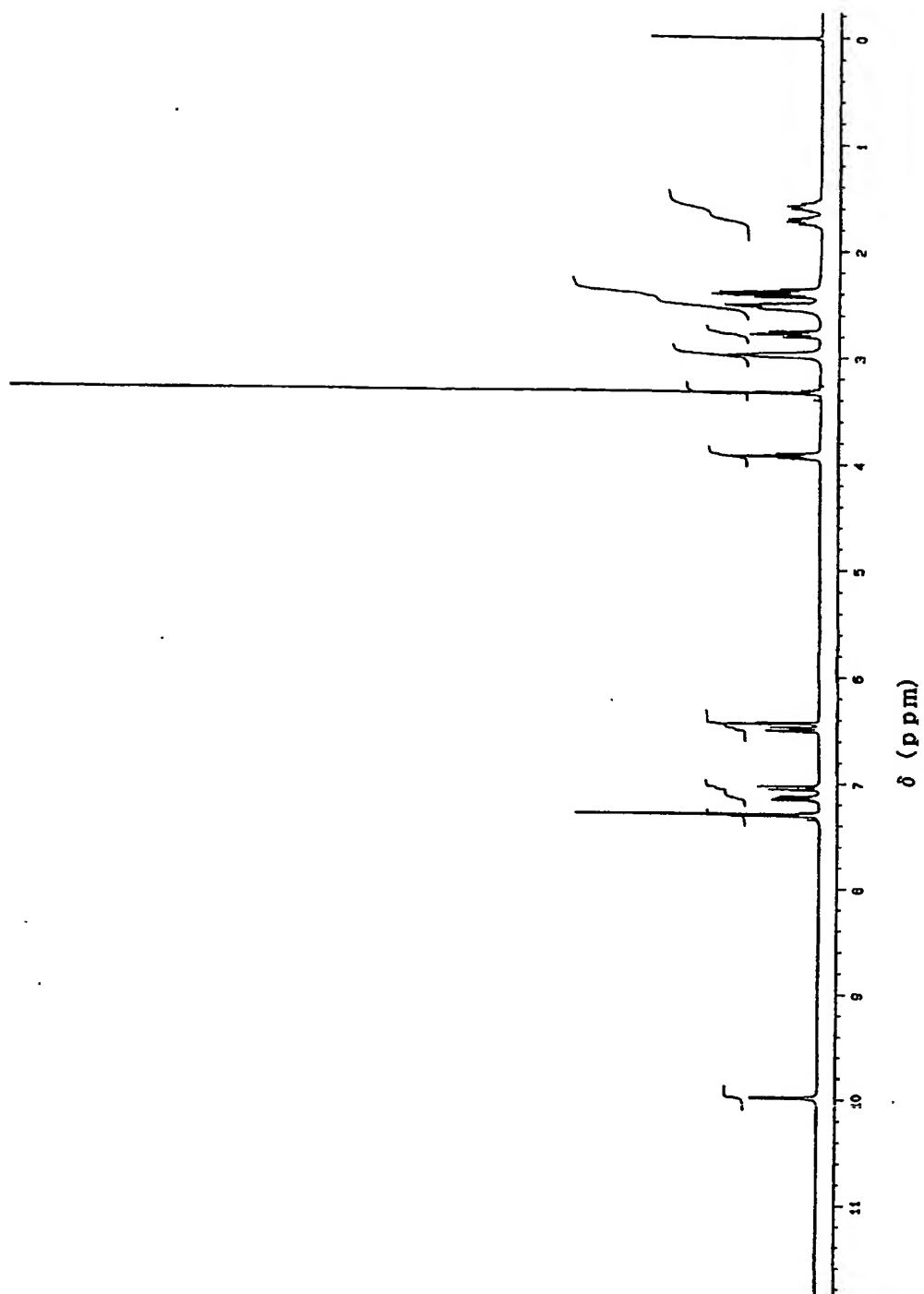
【図 2】



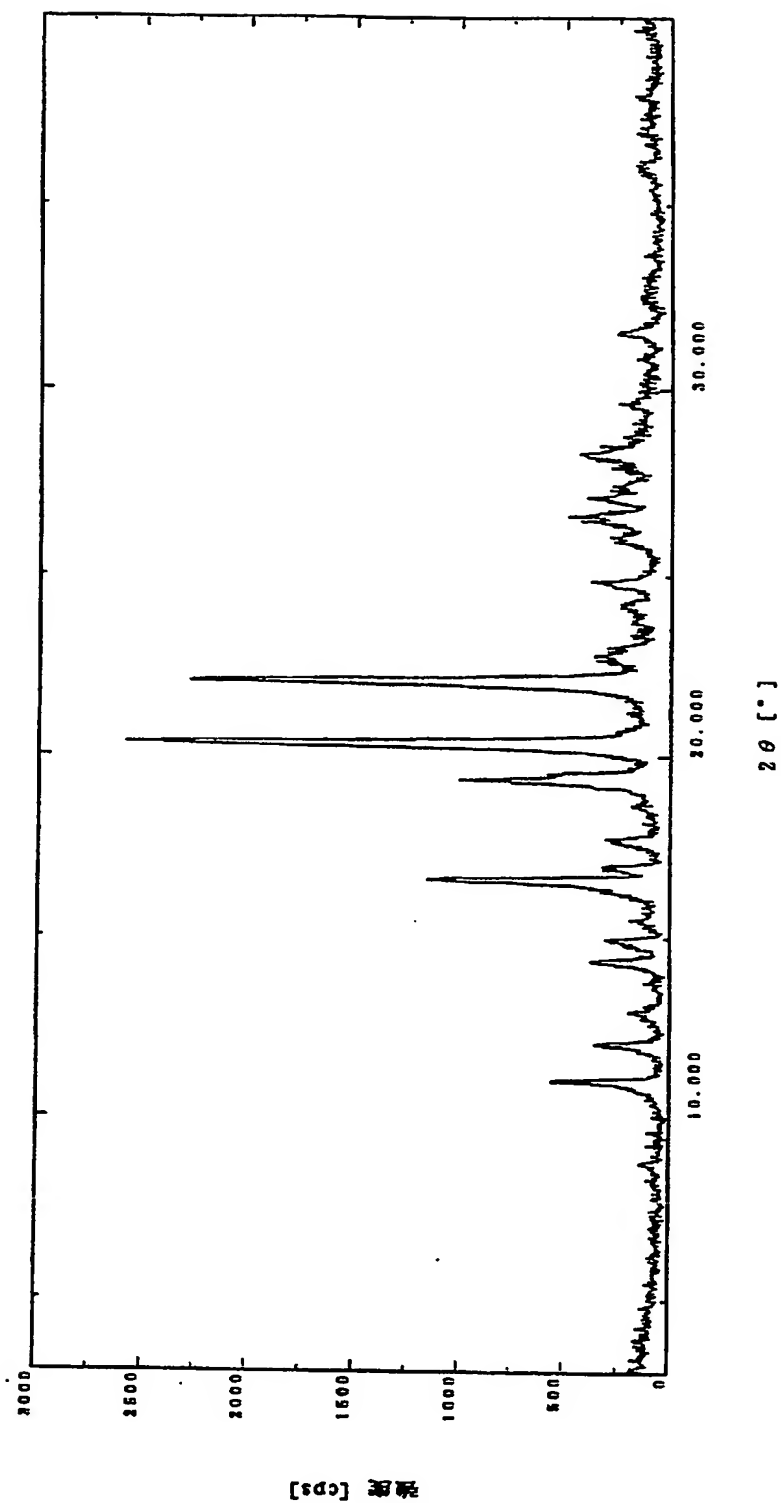
【図 3】



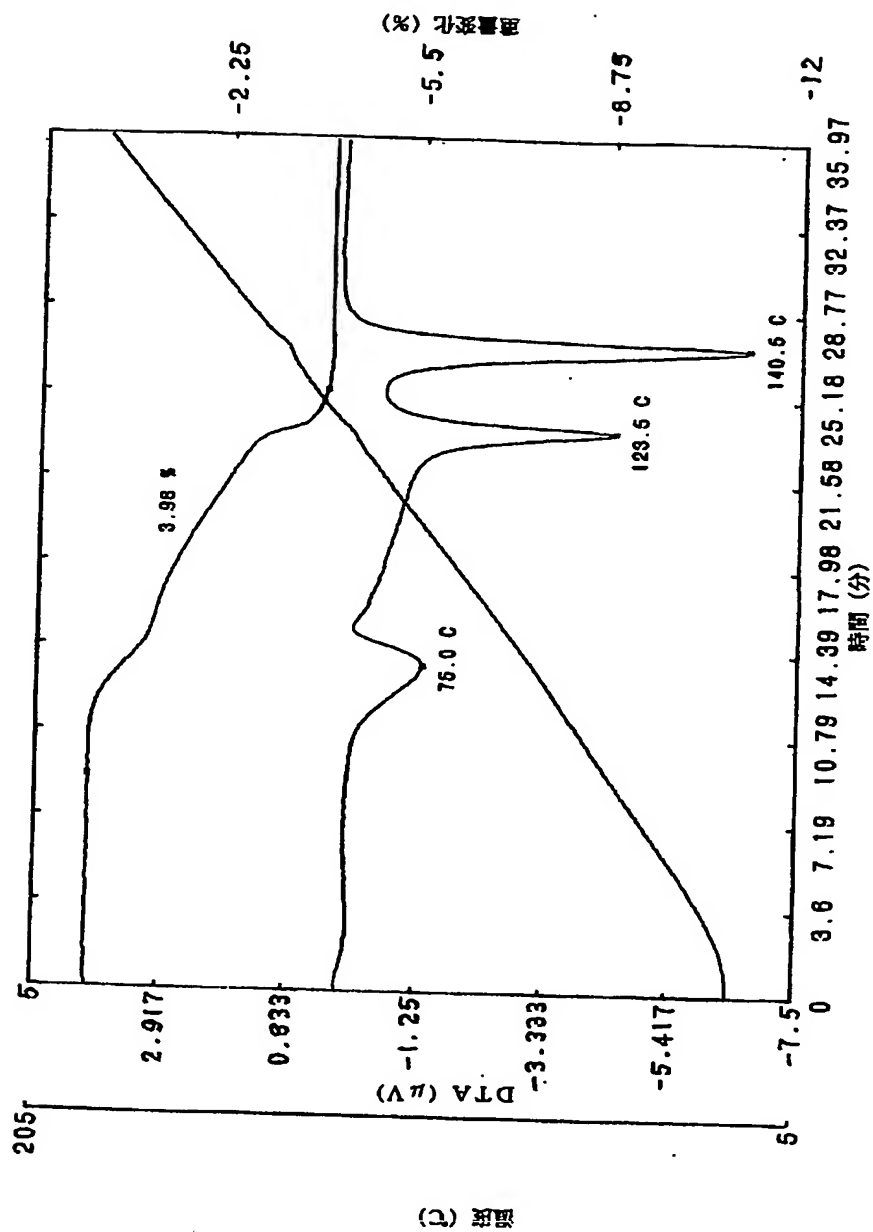
【図 4】



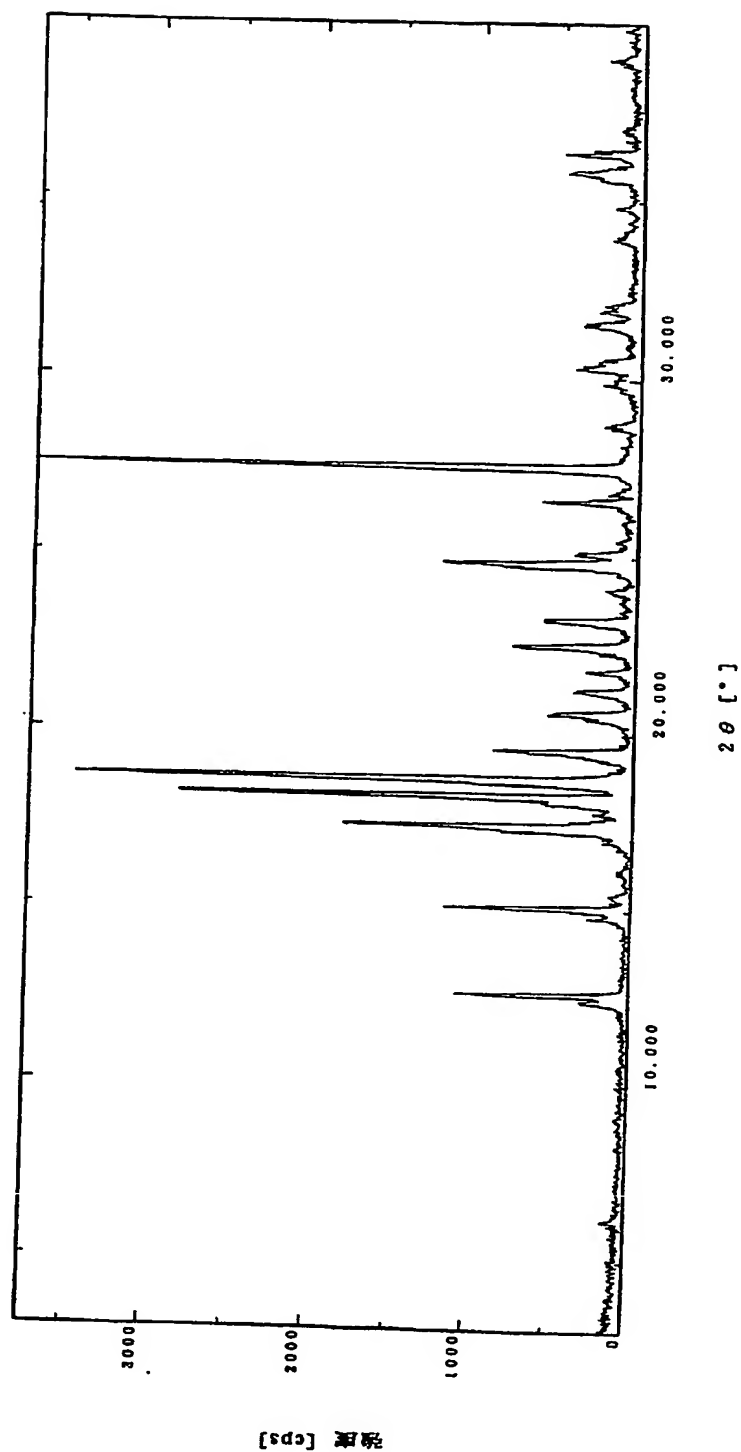
【図 5】



【図6】



【図 7】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、気分障害の治療に有効な医薬組成物を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の医薬組成物は、(1)アリピプラゾールと(2)セロトニン再取り込み阻害剤とを含有する。セロトニン再取り込み阻害剤は、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、ミルナシプラン等である。(1)アリピプラゾールと(2)セロトニン再取り込み阻害剤とを併用することにより、鬱病等の気分障害を有効に治療することができる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 0 6 9 5 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

氏 名

大塚製薬株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**